

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-198554

(43)公開日 平成7年(1995)8月1日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 1/00	C			
B 0 1 F 3/08	Z			
G 0 1 N 1/10	P			
G 0 5 D 11/00		7740-3H		
// B 0 1 F 15/04	A			

審査請求 有 請求項の数10 O L (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平6-255845

(22)出願日 平成6年(1994)10月20日

(31)優先権主張番号 A 2 1 3 1 / 9 3

(32)優先日 1993年10月21日

(33)優先権主張国 オーストリア (A T)

(71)出願人 591059663

アー・ファウ・エル・メデイカル・インス  
トルメンツ・アクチエンゲゼルシャフト  
スイス国、シャツフハウゼン、シユテツテ  
メルストラーセ、28

(72)発明者 ヘルベルト・クロナイス

オーストリア国、8052グラーツ、ヤコブ・  
グシールガッセ、8 / 21

(72)発明者 タギ・ヌールモフィディ

オーストリア国、8045グラーツ、マンチ  
ヤ、78

(74)代理人 弁理士 江崎 光史 (外3名)

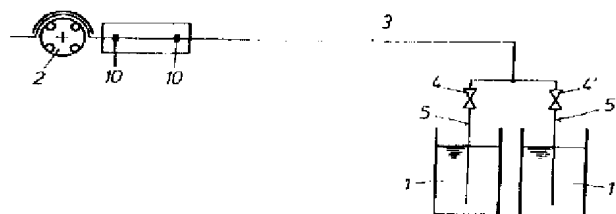
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 二種類の出発溶液の混合方法およびそれを実施する装置

(57)【要約】

【目的】 二種類の出発溶液を混合して精確な混合比の作用溶液を得る方法。

【構成】 両方の出発溶液を最初の段階で予め決めることのできる範囲内の混合比での粗混合に委ね、次に第二段階で作用溶液の内部パラメータの値を測定し、その値が両方の出発溶液においては既知であり且つ明らかに異なっており、そして第三段階で内部パラメータの測定値から作用溶液の正確な混合比を測定する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 二種類の出発溶液を混合して正確に判った混合比の作用溶液を得る方法において、両方が出発溶液を最初の段階で予め決めることのできる範囲内の混合比での粗混合に委ね、次に第二段階で作用溶液の内部パラメータの値を測定し、但しその値が両方が出発溶液においては既知であり且つ明らかに異なっており、そして第三段階で内部パラメータの測定値から作用溶液の正確な混合比を測定することを特徴とする、上記方法。

【請求項2】 粗混合の場合の混合比を補正するために制御—又は調整値として内部パラメータの測定値を使用する請求項1に記載の方法。

【請求項3】 較正の目的のために作用溶液が、少なくとも1つの較正パラメータを有する較正用溶液であり、その際に較正パラメータの正確な値を内部パラメータの測定値から算出する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】 較正パラメータとして較正用溶液のpH値およびCO<sub>2</sub>—分圧の群の内の少なくとも1つの値を使用する請求項3に記載の方法。

【請求項5】 較正パラメータとして較正用溶液の少なくとも1つのイオンの濃度、好ましくはNa<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Li<sup>+</sup>、Ca<sup>++</sup>、Mg<sup>++</sup>、Cl<sup>-</sup>またはHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>イオンの濃度を使用する、請求項3または4の方法。

【請求項6】 較正パラメータとして較正用溶液の少なくとも1種類の酵素—基質濃度、好ましくはグルコース—、ラクテート—、尿素—またはクレアチニン濃度を使用する請求項3～5の何れか一つに記載の方法。

【請求項7】 内部パラメータとして作用溶液の伝導率または電気抵抗を測定する請求項1～6の何れか一つに記載の方法。

【請求項8】 内部パラメータとして作用溶液の光学的透過率、光学的吸収率または内因性のルミネセンスを測定する請求項1～6の何れか一つに記載の方法。

【請求項9】 ポンプによって測定室に導入される試料—および較正用溶液の伝導率を測定する装置を測定室が備えている、該測定室を持つ分析器用較正装置において、上記較正装置が異なる出発溶液の入った二つの容器（1、1'）を備えており、その際に出発溶液を粗混合して管路（3）に存在する作用溶液とするための制御された弁（4、4'）があり、管路（3）が伝導率を測定するための装置（10）と連結することができ、並びに伝導率の測定値から出発溶液の正確な混合比を算出する評価装置（18）を備えていることを特徴とする、上記分析器用較正装置。

【請求項10】 血液ガス、電解質および／または酵素基質を測定するための分析器で、請求項9の較正装置を用いる方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の利用分野】 本発明は、二種類の出発溶液を混合

して正確に判った混合比の作用溶液とする方法、並びにこの方法を実施するための較正装置に関する。

## 【0002】

【従来技術】 一般に正確な液体混合物を製造するには高価な希釈剤系（Dilutorsysteme）が使用される。この系は所望の混合比を正確に調製再現できる。色々な用途分野にとって、所定の混合比を正確に示す混合物を製造することは必ずしも必要なく、若干の場合には、現実の混合比を正確に知ることと十分である。これらの全ての場合に、高価な混合システムはしばしば不必要な費用を掛けて運転される。

【0003】 公知のシステムの改善は例えばオーストリア特許第392,364号明細書に開示されており、そのオーストリア特許明細書には測定装置を較正する方法並びにこの方法を実施するための装置が開示されている。ここでは、少なくとも水溶液のpH—およびpCO<sub>2</sub>—値を測定する測定装置の較正のために、二種類の貯蔵安定性出発水溶液AおよびBを較正の前に規定の割合で混合しそして出発溶液AおよびBの化学反応の後で初めて所望のpH—およびpCO<sub>2</sub>—値を測定装置の相応する測定電極の較正のために使用することが提案されている。正確な混合比を測定するために、出発溶液AおよびBの一方に染料を混入しそして作用溶液の混合比を光学的方法によって、例えば吸収率の測定によって制御することが提案されている。更に、この文献には、出発溶液の少なくとも一方に他の化学的—または物理的マーカー（Marker）、例えば蛍光消光剤または放射能でマークした物質を混入することが可能であることも説明されている。

【0004】 この方法の欠点としては、方法を煩雑にする、出発溶液の一方を測定する物質を混入しなければならず、その際に作用溶液が同様に、出発溶液に添加された作用溶液の特定の用途の場合に阻害作用をする物質を含有することを挙げることができる。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 冒頭に記載の混合方法を、簡単に扱うことができそして作用溶液中の妨害物質を十分に避けることができるように更に改善することである。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 この課題は本発明に従って、両方が出発溶液を最初の段階で予め決めることのできる範囲内の混合比での粗混合に委ね、次に第二段階で作用溶液の内部パラメータの値を測定し、但しその値が両方が出発溶液においては既知であり且つ明らかに異なっており、そして第三段階で内部パラメータの測定値から作用溶液の正確な混合比を測定することによって解決される。本発明の基本思想は、各出発溶液中にあるいは少なくとも一方の出発溶液中にいずれにしても存在する固有の値あるいは内部パラメータを混合比を決めるため

に引用することである。この新規の方法によって高価な精密混合装置並びにマーカーの添加を省くことができる。

【0007】本発明の方法は実質的に二つの工程で構成されている。即ち、出発溶液の粗混合および内部パラメータによる混合比の正確な測定によって構成されている。特に良好な結果は、本発明の実施形態において、内部パラメータの測定値を粗混合の際の混合比を補正するために制御—又は調整用値として使用する場合に達成できる。従って混合比の制御あるいは後調整は内部パラメータをフィードバックすることによって行うことができる。

【0008】本発明の別の実施形態は、較正の目的のために、作用溶液が、少なくとも1つの較正パラメータを有する較正用溶液であり、その際に較正パラメータの正確な値を内部パラメータの測定値から算出し、その際に較正パラメータとして較正用溶液のpH値およびCO<sub>2</sub>—分圧の群の内の少なくとも1つの値を用いることよりなる。

【0009】イオン選択性電極を較正する際の有利な使用可能な本発明の方法は、較正パラメータとして較正用溶液の少なくとも1つのイオンの濃度、好ましくはNa<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Li<sup>+</sup>、Ca<sup>++</sup>、Mg<sup>++</sup>、Cl<sup>-</sup>またはHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>イオンの濃度を使用することよりなる。

【0010】更に、バイオセンサーの較正のためには、較正パラメータとして較正用溶液の少なくとも1種類の酵素—基質濃度、好ましくはグルコース—、ラクテート—、尿素—またはクレアチニン濃度を使用する。

【0011】本発明によれば、この場合、内部パラメータとして作用溶液の伝導率、電気抵抗、光学的透過率、光学的吸収率または内因性のルミネセンスを測定することが可能である。伝導率の測定は本発明に従って特別なマーカーを用いずに行う。即ち、溶液に伝導性添加物質を混入する必要がない。例えば全ての有機緩衝系は内因性のルミネセンスを示すので、本発明の意味ではルミネセンスも測定してもよい。

【0012】イオンの場合並びにCO<sub>2</sub> およびpHの場合には、全てのイオンが伝導率に寄与するので、伝導率と較正パラメータとの関係は取るに足らないものである。酵素—基質の場合には伝導率との関係が、例えば較正用溶液を緩衝されたpH環境で使用する時に得られ、そしてすべてのpH緩衝系が解離平衡に基づいて伝導性である。

【0013】従って、内部パラメータとして伝導率を使用する場合には、本発明の方法は、pH緩衝系を含むあらゆる較正用溶液を使用することができる。両方の緩衝剤成分、即ち緩衝剤用酸および緩衝剤用塩基を、例えばオーストリア特許第392, 364号明細書と同様に両方の出発溶液で別々に使用する。

【0014】例えば血液ガス、電解質または酵素基質ま

たはそれらの組合せを測定するための分析器について望まれる様に、上記の較正用パラメータを任意に組み合わせることも可能である。

【0015】内部パラメータは出発溶液の限界値を含めた全混合範囲について測定できなければならないし、更に内部パラメータの測定値と作用溶液の混合比との関数関係は判っていないなければならない。

【0016】上記の方法は、分析器のための較正装置に測定室を統合し、該測定室がポンプによって測定室に導入される試料—および較正用溶液の伝導率を測定する装置があを備えているのが適している。

【0017】この場合、本発明によれば、較正用装置が異なる出発溶液の入った二つの容器を有しており、その際に出発溶液を粗混合して管路に存在する作用溶液とするための制御された弁があり、管路が伝導率を測定するための装置と連結することができ、並びに伝導率の測定値から出発溶液の正確な混合比を算出する評価装置を備えている。

【0018】この種の較正装置は、血液ガス、電解質および／または酵素基質を測定するための分析器で使用するのが有利である。

【0019】

【実施例】この混合方法を実施例——図1～4によって支持された実施例——によって以下に詳細に説明する：図1は単管路ポンプ系による混合方法の実施例を図示している。

【0020】図2は耐圧ビン系を用い混合装置を図示している。図3は多管路ポンプ系を用いる混合方法の実施例を図示している。図4は血液ガス分析器の検出系のための混合装置を図示している。

【0021】粗混合のための以下に説明する方法(A)および割合測定の方法(B)は原則として、要求次第で本発明の方法を実施する混合系に選択的に組み合わせることができる。

【0022】

A) 出発溶液を粗混合するための価格的に有利な方法  
図1に容器1および1'からの二種類の出発溶液を共通の管路3での単管路ポンプ2での交番吸い込みにより混合して作用溶液とし、そこにおいて、生じる混合物を均一化する。混合比は出発溶液の吸い込み導管(5, 5')中の弁4, 4'の連結サイクル比によって僅かの公差で設定される。

【0023】図2ではビン6, 6'から二種類の出発溶液のフラクションを一定の圧力のもとで弁4, 4'を通して共通の管路3に配量供給する。混合比はここでも弁4, 4'の連結サイクル比によって設定する。

【0024】図3に従う実施例の場合には、多管路用ポンプ7のポンプ管路を容器1および1'からの出発溶液が互いに決まった割合で運搬される。従ってポンプ7の後で導管5, 5'を集めることによって、運搬される出

発溶液は管路の運搬率の比で混合される。較正の目的で、選択的に両方の出発溶液の一方を混合せずに管路3に供給できるためには、弁8、8'のあるバイパス管路9、9'を備えている。

#### 【0025】B) 混合比を正確に決める方法

一般に、混合比の決定は要求される混合物の正確さ自体よりも精確でなければならないと言える。更に、この比の決定の際に、内部パラメータを、両方の出発溶液が互いに明らかに相違していることによって評価しなければならない。この場合、測定装置は混合物の使用場所並びに作用溶液の消費者への通路に取付けることができる。混合装置の較正は純粋な出発溶液の測定によって行う。

【0026】図1には伝導率あるいは電気抵抗の測定による上記比の決定を図示しており、これは相違する伝導率あるいは電気抵抗の値を持つ出発溶液の場合に使用できる。混合比と作用溶液の伝導率あるいは電気抵抗との間には(ほぼ直線状の)数学的関係があり、それ故に適当な装置10によって伝導率または電気抵抗を測定した後に現実の混合比を精確に算出することができる。

【0027】図2によれば、混合比を決めるために、出発溶液の異なる光透過率あるいは光吸収率も図示した光感受装置12を用いて使用することができる。この方法は本発明の意味で(外部のマーカを添加せずに)最初から異なる着色のある出発溶液同士にとって適している。

【0028】図4は、血液ガス、電解質または酵素-基質またはこれらの組合せを測定するためのここでは図示していない分析器の較正系のために本発明の方法が有利に使用されることを示している。この場合には単路ポンプ系2と伝導率の測定のための装置10(図1による)とが組み合わされている。

【0029】この様な分析器の較正のためには、特定のガス分圧を示す溶液が必要である。かかる溶液は貯蔵安定性がないので、これらは使用直前に二種類の出発溶液を混合することによって製造される。この場合には、精確な混合比を設定する必要がないが、現実の混合物およびそれ故の較正に必要とされる物質の濃度あるいは分圧が既知である場合に十分である。

【0030】できるだけ良く統合された分析器とするには、分析器のポンプを混合系の管路3の所で弁11を通して単路ポンプ2として連結する。混合後に管路3に存在する作用混合物は弁13によって連結可能な連絡路14を通して取り出す。出発溶液は律動弁4、4'の後の十字継手15で一緒にされる。場合によっては行う管路3への通気は弁16によって行う。

【0031】評価装置18において精確な混合比を測定する為には、装置をこの様に統合して自動分析器とする場合には次の理由から伝導率の測定が強いられる：

— 測定室17に挿入された伝導率測定用接触部を試料の案内および位置決めのためにも使用できる。

— 作用混合物の測定を沢山の理由から恒温化された測定室17において行う。

— 両方の出発溶液を上記の分析器の場合には既に特別な説明なしに伝導率について著しく相違した値を示す。

【0032】それ故に作用溶液の使用場所での混合比あるいは測定室での較正用溶液の混合比を精確に測定することができる。従って、本発明の方法に使用される自動分析器は次の追加的要素を必要とする：即ち、混合弁4、4'、血液ガス分析器に装置を連結するための二つの弁11および13および場合によっては通気弁16。次の要素は分析器の運転に使用されるし、出発溶液を混合する装置にも使用できる：ポンプ2並びに測定室17に配置された伝導率測定用装置10。

【0033】上記の較正法の他の長所は1種類の同じ出発溶液の使用下に任意の沢山の較正点および較正範囲を現実化することである。臨床的自動分析の較正は一般に生理学的標準値または一推定値に合っている。しかしながら上記の方法では標準域の外部の較正点を追加的に容易に確定できる。例えば、外部の病理学的試料値のために、分析結果を更に正確にするのに対応する範囲内の追加的較正点が有利である。

【0034】更に、パラメータの部分的に全く異なる標準範囲を持つ種々の体液において同じパラメータを測定するには若干の自動分析装置が適している。その例には一方では血液、血清または血漿中のそしてもう一方では尿中のイオン選択性電極での電解質分析がある。Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>およびCl<sup>-</sup>の推定値は、尿試料において、他の上記の三つの試料と全く別の標準範囲を有している。この場合にも上記の方法にて、出発溶液を交換することなく、問題ない較正值がそれぞれの試料標準域で一致して得ることができる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は単管路ポンプ系による混合法の実施例を図示している。

【図2】図2は耐圧ビン系を用い混合装置を図示している。

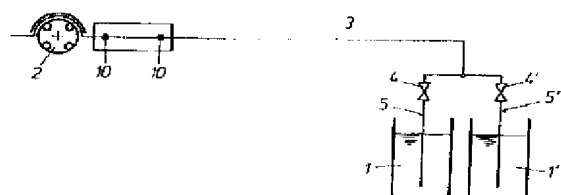
【図3】図3は多管路ポンプ系を用いる混合法の実施例を図示している。

【図4】図4は血液ガス分析器の検出系のための混合装置を図示している。

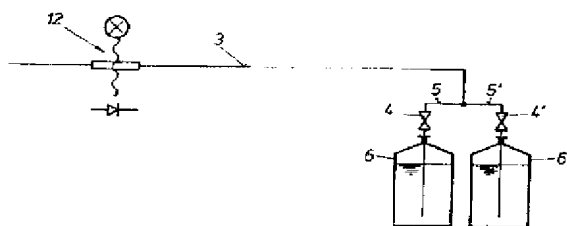
#### 【符号の説明】

1、1'・・・容器  
3・・・管路  
4、4'・・・弁  
10・・・伝導率測定装置  
18・・・評価装置

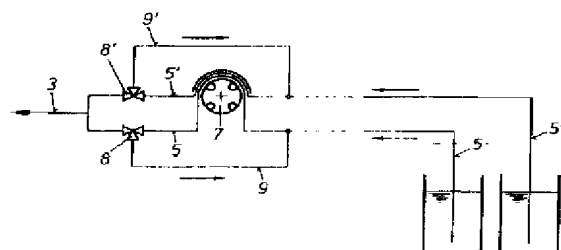
【図1】



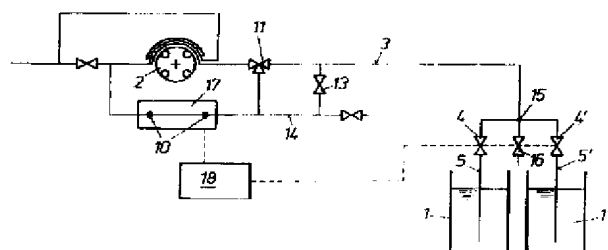
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 ウォルフデートリッヒ・シュタインベック  
オーストリア国、8020グラーツ、アウガッセ、24/3

(72)発明者 ヘルフリート・ヒュメル  
オーストリア国、8047グラーツ、ベルリナー・リング、12

**PAT-NO:** JP407198554A  
**DOCUMENT-IDENTIFIER:** JP 07198554 A  
**TITLE:** TWO-TYPE STARTING SOLUTION  
MIXING METHOD AND ITS  
PERFORMING DEVICE  
**PUBN-DATE:** August 1, 1995

**INVENTOR-INFORMATION:**

NAME	COUNTRY
KRONEIS, HERBERT	
NOORMOFIDI, TAGHI	
STEINBOECK, WOLF-DIETRICH	
HUEMER, HERFRIED	

**ASSIGNEE-INFORMATION:**

NAME	COUNTRY
AVL MEDICAL INSTR AG	N/A

**APPL-NO:** JP06255845  
**APPL-DATE:** October 20, 1994

**INT-CL (IPC):** G01N001/00 , B01F003/08 , G01N001/10 ,  
G05D011/00 , B01F015/04

**US-CL-CURRENT:** 82/158

**ABSTRACT:**

**PURPOSE:** To provide operating solution with an accurate mixture ratio by roughly mixing starting solution, measuring values for inside

parameters and feedbacking the inside parameters.

CONSTITUTION: Two-type starting solution from containers 1, 1' are alternately absorbed into a common pipe passage 3 by a single pipe passage pump 2 and mixed to form operating solution and resulting mixture is uniformed. A mixture ratio is set in accordance with a connection cycle ratio of valves 4, 4' in starting solution absorbing conductors 5, 5'. In the determination of the mixture ratio, inside parameters are evaluated by a clear difference between both starting solution. As there is a mathematical relationship between the mixture ratio and the conductivity or electric resistance of the operating solution, the actual mixture ratio is accurately calculated after the conductivity or electric resistance is measured by a proper device 10.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO